16

OBLON
SPIVAK
McCLELLAND
MAIER
&
NEUSTADT
P.C.

ATTORNEYS AT LAW

Docket No.: 240058US0

COMMISSIONER FOR PATENTS
ALEXANDRIA, VIRGINIA 22313

RE: Application Serial No.: 10/615,781
Applicants: Luca RAMPOLDI, et al.
Filing Date: July 10, 2003
For: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS WITH ANTIBIOTIC ACTIVITY

SIR:

Attached hereto for filing are the following papers:

Certificate of Translation
Verified English Translation (11pp)
Request for Priority w/ (1) Document

Our check in the amount of is attached covering any required fees. In the event any variance exists between the amount enclosed and the Patent Office charges for filing the above-noted documents, including any fees required under 37 C.F.R 1.136 for any necessary Extension of Time to make the filing of the attached documents timely, please charge or credit the difference to our Deposit Account No. 15-0030. Further, if these papers are not considered timely filed, then a petition is hereby made under 37 C.F.R. 1.136 for the necessary extension of time. A duplicate copy of this sheet is enclosed.

Respectfully submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.

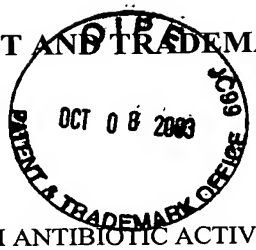
Norman F. Oblon
Registration No. 24,618

Frederick D. Vastine
Registration No. 27,013

Customer Number
22850
(703) 413-3000 (phone)
(703) 413-2220 (fax)

Docket No. 240058US0

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE



IN RE APPLICATION OF: Luca RAMPOLDI, et al.

SERIAL NO: 10/615,781

FILED: July 10, 2003

FOR: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS WITH ANTIBIOTIC ACTIVITY

REQUEST FOR PRIORITY

COMMISSIONER FOR PATENTS
ALEXANDRIA, VIRGINIA 22313

SIR:

☐ Full benefit of the filing date of U.S. Application Serial Number , filed , is claimed pursuant to the provisions of **35 U.S.C. §120**.

☐ Full benefit of the filing date(s) of U.S. Provisional Application(s) is claimed pursuant to the provisions of **35 U.S.C. §119(e)**: **Application No.** **Date Filed**

■ Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of **35 U.S.C. §119**, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:

COUNTRY	APPLICATION NUMBER	MONTH/DAY/YEAR
Italy	MI2002A001725	August 1, 2002

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

☒ are submitted herewith

☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

☐ were filed in prior application Serial No. filed

☐ were submitted to the International Bureau in PCT Application Number
Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

☐ (A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. filed ; and

☐ (B) Application Serial No.(s)

- ☐ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.

Norman F. Oblon
Registration No. 24,618

Customer Number
22850
Tel. (703) 413-3000
Fax. (703) 413-2220
(OSMMN 05/03)

Frederick D. Vastine
Registration No. 27,013

MINISTRY OF THE PRODUCTION ACTIVITIES
GENERAL DEPARTMENT OF THE INDUSTRIAL PRODUCTION
ITALIAN PATENT AND TRADEMARK OFFICE
OFFICE G2
==========

Certification of the copy of documents relating to the patent application for industrial invention No. MI2002A001725.

It is stated that the attached copy is a true copy of the original documents filed with the above specified patent application, whose data appears from the enclosed filing minutes.

ROME, July 8, 2003

for THE DIRECTOR
Dr. Paola Giuliano
(signature)

MINISTRY OF THE PRODUCTION ACTIVITIES
GENERAL DEPARTMENT OF THE INDUSTRIAL PRODUCTION
ITALIAN PATENT AND TRADEMARK OFFICE
OFFICE G2
==========

Certification of the copy of documents relating to the patent application for industrial invention No. MI2002A001725.

It is stated that the attached copy is a true copy of the original documents filed with the above specified patent application, whose data appears from the enclosed filing minutes.

ROME, July 8, 2003

for THE DIRECTOR
Dr. Paola Giuliano
(signature)

I, **Stefano Panossian** ,

Residing at **viale Lombardia, 68 - 20131 (MILAN) ITALY**

do hereby solemnly and sincerely declare:

1. THAT I am thoroughly familiar with both the English and Italian languages, and
2. THAT the attached translation is a true translation into the English language of the certified copy of documents filed in the Italian Patent Office on **August 1, 2002**

In the name of **ZAMBON GROUP S.p.A.**

I further declare that all statements made herein of my own knowledge are true, and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment or both under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the U.S. patent application or any patent issued therefrom.

TO MINISTRY OF INDUSTRY COMMERCE AND SMALL INDUSTRY **FORM A**
ITALIAN PATENT AND TRADEMARK OFFICE - ROME
PATENT APPLICATION FOR INDUSTRIAL INVENTION, FILING OF PROVISOS, ADVANCED LEAD OPEN TO PUBLIC INSPECTION

A. APPLICANT (S) L.N.

① Corporate Name |ZAMBON GROUP S.p.A. | |SP|
Residence |VICENZA (VI) | code |00691950240-----|
② Corporate Name | | |
Residence | | code |

B. REPRESENTATIVE OF THE APPLICANT BEFORE THE ITALIAN PATENT AND TRADEMARK OFFICE
surname name |PANOSSIAN Stefano | fiscal code |
office membership |ZAMBON GROUP S.p.A.
via |Lillo del Duca | no. |10| city |BRESSO | postal code |20091| (prov.) |MI|

C. ELECTED DOMICILE |
via | No. | City | postal code | (prov.) |

D. TITLE proposed class (sect./class./subclass.) |A61K| group/subgroup |31|19|
|Pharmaceutical compositions with antibiotic activity

ADVANCED LEAD OPEN TO PUBLIC INSPECTION: YES |_| NO |X| IF PETITION: DATE |_|_|/|_|_|/|_|_| REFERENCE NO. |

E. DESIGNATED INVENTORS

surname name		surname name	
①	RAMPOLDI Luca	③	FACCIN Sarah
②	PIRRONE Luca	④	GRASSANO Alessandro

F. PRIORITY

	country or organization	kind of priority	application no.	filing date	encl. Y/N
①				|_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|	|_|
②				|_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|	|_|

ANNULMENT OF PROVISOS

Date	Reference no.
|_|_|_|_|_|	
|_|_|_|_|_|	

G. CULTURES COLLECTION RECOGNISED CENTERS FOR MICRO-ORGANISMS, name |

H. SPECIAL NOTES

ENCLOSED DOCUMENTATION

	No. Of			
Doc. 1)	2	Prov	no. pages 11	abstract with main drawing, description and claims (compulsory 1 copy)
Doc. 2)		Prov	no. drwgs	drawing (compulsory if cited in the description, 1 copy)
Doc. 3)	1	Prov		~~power of attorney or~~ **reference to the general power**
Doc. 4)	1	Prov		designation of the inventor
Doc. 5)		Prov		priority documents with its Italian translation
Doc. 6)		Prov		authorization or deed of assignment
Doc. 7)				complete name of the applicant

ANNULMENT OF PROVISOS

Date	Reference no.
|_|_|_|_|_|	
|_|_|_|_|_|	
|_|_|_|_|_|	
|_|_|_|_|_|	
compare single priorities	
|_|_|_|_|_|	

8) payment receipts, total ~~liras~~ |EURO ONE HUNDRED EIGHTYEIGHT/51 | compulsory
EXECUTED ON |31||07| |2002| **APPLICANT(S) SIGNATURE(S)** | (signature)
FOLLOWS YES/NO |YES| | Stefano Panossian - Order No. 282 BM
IT IS REQUIRED A CERTIFIED COPY OF THE PRESENT DOCUMENT YES/NO |YES|

C.C.I.A.A.

~~**PROVINCIAL OFFICE FOR INDUSTRY COMMERCE AND SMALL INDUSTRY**~~ **IN** | MILAN | Code: |15|
FILING MINUTES APPLICATION NUMBER | MI2002A001725 | Register A
The year |**Two thousand and two** |, the day |**One** |, of the month |**August**
The above mentioned applicant(s) has (have) presented to me undersigned the present patent application, together with No. |01| additional sheets for the grant of the above mentioned patent.

I. VARIOUS ANNOTATIONS OF THE EXECUTED OFFICER |

THE DEPOSITOR Seal of the Office **THE EXECUTIVE OFFICER**
(signature) M. CORTONESI
(signature)

ADDITIONAL FORM A

ADDITIONAL SHEET no. |01| of totals |01| APPLICATION no. |MI2002A001725| REGISTER A

A. APPLICANT (S)

L.N.

|_| Corporate Name |_____| |_|
Residence |_____| code |_____|
|_| Corporate Name |_____| |_|
Residence |_____| code |_____|
|_| Corporate Name |_____| |_|
Residence |_____| code |_____|
|_| Corporate Name |_____| |_|
Residence |_____| code |_____|
|_| Corporate Name |_____| |_|
Residence |_____| code |_____|
|_| Corporate Name |_____| |_|
Residence |_____| code |_____|

E. DESIGNATED INVENTORS

	surname name		surname name
|05	GURRIERI Giovanni		
|_|		
|_|		
|_|		
|_|		
|_|		
|_|		
|_|		
|_|		
|_|		

F. PRIORITY

	country or organization	kind of priority	application no.	filing date	encl Y/N
|_|				
|_|				
|_|				
|_|				
|_|				
|_|				

ANNULMENT OF PROVISOS

Date	Reference no.
|_|_|_|	
|_|_|_|	
|_|_|_|	
|_|_|_|	
|_|_|_|	
|_|_|_|	

APPLICANT(S) SIGNATURE(S) |_____ (signature)

Stefano Panossian

Order No. 282 BM

FOR CENTRAL PATENT OFFICE USE ONLY

PROSPECTUS A

ABSTRACT OF THE INVENTION WITH MAIN DRAWING

APPLICATION NUMBER	MI2002A001725 REG. A	FILING DATE	01/08/2002
PATENT NUMBER		ISSUE DATE	/ /

D. TITLE

Pharmaceutical compositions with antibiotic activity

L. ABSTRACT

The use of certain salts and aminoacids as stabilizer of the antibiotic Fosfomycin Tromethamol and pharmaceutical compositions containing them, is described.

M. DRAWING

Pharmaceutical compositions with antibiotic activity

Description

The present invention concerns the use of certain salts and aminoacids as stabilizer of the antibiotic Fosfomycin Tromethamol and pharmaceutical compositions containing them.

Fosfomycin Tromethamol (hereinafter FT) (The Merck Index XIII Ed., No. 4277, page 755), is a known antibiotic used for the treatment of urinary tract infections and it is the active ingredient, for example, of the drug named MONURIL®.

FT is a compound relatively unstable because it presents reactive functional groups and can easily degrade due to the temperature and the humidity.

This make difficult the storage of the raw material, the working and the preparation of pharmaceutical compositions (today exclusively in the form of hydrosoluble granulate) and the storage of the ready packages.

For its use the granulate is dissolved in water and drunk. The acidity of the stomach too, may cause significant degradation phenomena which, in practice, reduce the amount of the active ingredient available to the absorption.

We have now surprisingly found that some substances, when used in mixture with FT, are able to stabilize the antibiotic making it easier to handle for the operations of pharmaceutical technology and making stable the ready packages for a longer time.

Furthermore, the degradation of FT at the pH of gastric juice results to be decreased when FT is in association with those substances.

Therefore, the object of the present invention is the use of a substance selected from :

- tribasic sodium or potassium citrate
- monoacidic sodium or potassium citrate
- tribasic sodium or potassium phosphate
- monoacidic sodium or potassium phosphate
- sodium or potassium carbonate
- sodium or potassium bicarbonate
- sodium or potassium tartrate
- arginine
- lysine

or mixtures thereof,

to stabilize Fosfomycin Tromethamol.

A second object of the present invention are the pharmaceutical compositions containing Fosfomycin Tromethamol, a compound selected from:

- tribasic sodium or potassium citrate
- monoacidic sodium or potassium citrate
- tribasic sodium or potassium phosphate
- monoacidic sodium or potassium phosphate
- sodium or potassium carbonate
- sodium or potassium bicarbonate
- sodium or potassium tartrate
- arginine
- lysine

or mixtures thereof,

and excipients suitable for the pharmaceutical use.

Hereinafter, the substances the use of which is object of the invention will be jointly indicated as "stabilizer", meaning with that term also mixtures of two or more substances.

The amount of stabilizer to be used is between 10% and 100% in moles with respect of FT, preferably between 30% and 70% and still more preferably about 50%.

Among the above reported stabilizers, the presently preferred are tribasic sodium citrate, sodium or potassium carbonate or bicarbonate and arginine.

The pharmaceutical compositions object of the invention are prepared from FT and the stabilizer by adding excipients for pharmaceutical use.

The pharmaceutical form of FT presently preferred is that of hydrosoluble granules since, due to the relatively high amount of FT to be administered according to the instant posology (5.631 g), the solution obtained from the dissolution of granules in water is the most suitable and well accepted by the patients.

With the new compositions of the invention it is possible to obtain formulations in granules but it is also possible to prepare hydrosoluble compositions obtainable by a simple admixture of FT, stabilizer and the other excipients, if any.

Suitable excipients for the preparation of hydrosoluble compositions containing FT and a stabilizer are for example natural as well as artificial sweeteners or flavouring.

Even if it is possible to add further excipients, useful for example for the granulation process, their use seems not to be necessary.

The preparation of compositions of the invention can be conveniently carried out in different ways.

It is possible, for example, to prepare a semimanufactured granulate of FT to which successively the stabilizer, the flavouring and the sweetening are mixed and finally the whole is distributed in sachets.

Alternatively, all the ingredients of the formulation can be mixed directly together.

With the aim to better illustrate the present invention, the following examples are now given.

Example 1

The stabilization of FT from the selected stabilizers was evaluated experimentally with the DSC technology.

A mechanic mixture of FT (0,02 moles) with each of the stabilizers (0,01 moles) was admixed with 50 μl of water (0.05% in weight).

The DCS technology used for each mixture (scanning 10°C/min.) allow to measure the reaction heat which develops after the melting peak of FT, due to the degradation reaction.

A reduced heat development indicates a higher stabilization, the amount of FT being the same.

The following values were obtained:

FT (single substance)	=271.03±16.73 (J/g)
FT+sodium citrate tribasic (dihydrate)	=119.19± 7.47 (J/g)
FT+sodium bicarbonate	=143.32± 4.92 (J/g)
FT+sodium carbonate	=115.84± 9.89 (J/g)
FT+arginine	=175.25± 9.41 (J/g)

The obtained data show as FT was effectively stabilized by adding the above mentioned substances. The heat of the degradation reaction, with the same amount of FT, was reduced in percentages between about 35 and 70%.

Example 2

The stabilization of FT in simulated gastric juice was evaluated by reproducing the use conditions of the patient: 5.631 g of FT were additioned with 0.01 moles of the selected stabilizer and were dissolved in water (180 ml).

The solution was poured in simulated gastric juice (100 ml, pH 1) and the degradation was measured as percentage recovery of the active ingredient in time.

Already after 30 minutes the recovery of FT without stabilizer was 82% while with the stabilizer the recovery was 90%.

Example 3

The following pharmaceutical compositions were prepared by simple admixture of the ingredients.

Composition 1

Fosfomycin Tromethamol	5.631 g
Sodium citrate dihydrate	1.125 g
Aspartame	0.100 g
Tangerine flavour	0.100 g
Orange flavour	0.100 g

Composition 2

Fosfomycin Tromethamol	5.631 g
Sodium citrate dihydrate	0.500 g
Sodium bicarbonate	0.840 g
Aspartame	0.100 g
Tangerine flavour	0.100 g
Orange flavour	0.100 g

Composition 3

Fosfomycin Tromethamol	5.631 g
Sodium bicarbonate	1.127 g
Sodium carbonate	0.200 g
Sucrose	2.000 g
Tangerine flavour	0.100 g
Lemon flavour	0.100 g

Composition 4

Fosfomycin Tromethamol	5.631 g
Sodium citrate dihydrate	0.734 g
Sodium citrate monoacid	0.987 g
Fructose	2.500 g
Tangerine flavour	0.100 g
Lemon flavour	0.100 g

Composition 5

Fosfomycin Tromethamol	5.631 g

L-arginine	1.470 g
Sodium Saccharin	0.010 g
Sucrose	2.100 g
Tangerine flavour	0.100 g
Orange flavour	0.100 g
Composition 6	
Fosfomycin Tromethamol	5.631 g
L-arginine	0.500 g
Lysine	0.100 g
Aspartame	0.100 g
Tangerine flavour	0.100 g
Orange flavour	0.070 g
Composition 7	
Fosfomycin Tromethamol	5.631 g
Sodium citrate dihydrate	0.500 g
Sodium carbonate	0.500 g
Aspartame	0.100 g
Tangerine flavour	0.070 g
Orange flavour	0.070 g
Composition 8	
Fosfomycin Tromethamol	5.631 g
Sodium citrate dihydrate	1.000 g
L-arginine	0.050 g
Aspartame	0.070 g
Orange flavour	0.150 g
Lemon flavour	0.030 g
Composition 9	
Fosfomycin Tromethamol	5.631 g
Sodium citrate dihydrate	1.800 g
Sodium saccharin	0.040 g
Sucrose	1.500 g
Tangerin flavour	0.100 g
Lemon flavour	0.100 g

Composition 10

Fosfomycin Tromethamol	5.631 g
Sodium citrate dihydrate	1.125 g
Sorbitol	1.000 g
Aspartame	0.070 g
Tangerine flavour	0.100 g
Orange flavour	0.100 g

Claims

1. Use of a substance selected from:
   - tribasic sodium or potassium citrate
   - monoacidic sodium or potassium citrate
   - tribasic sodium or potassium phosphate
   - monoacidic sodium or potassium phosphate
   - sodium or potassium carbonate
   - sodium or potassium bicarbonate
   - sodium or potassium tartrate
   - arginine
   - lysine

   or mixtures thereof,

   to stabilize Fosfomycin Tromethamol.
2. Use as stabilizer of a compound of claim 1, characterized in that the compound is selected among tribasic sodium citrate, sodium carbonate or arginine.
3. Use as stabilizer of a compound of claim 1, characterized in that the compound is used in a molar ratio with respect to FT comprised between 10% and 100%, preferably between 30% and 70% and still more preferably about 50%.
4. Pharmaceutical compositions containing Fosfomycin Tromethamol, a compound selected between:
   - tribasic sodium or potassium citrate
   - monoacidic sodium or potassium citrate
   - tribasic sodium or potassium phosphate
   - monoacidic sodium or potassium phosphate
   - sodium or potassium carbonate
   - sodium or potassium bicarbonate
   - sodium or potassium tartrate
   - arginine
   - lysine

   or mixtures thereof,

   and suitable excipients of pharmaceutical use.
5. A composition according to claim 4, in the form of soluble granulate.
6. A composition according to claim 5 wherein the amount of FT contained for single dose is 5.631 g.

7. A composition according to claim 1 wherein the substance with stabilizing activity is selected among tribasic sodium citrate, sodium carbonate and arginine.
8. A composition according to claim 1 wherein the substance with stabilizing activity is used in a molar ratio with respect to FT comprised between 10% and 100%, preferably between 30% and 70% and still more preferably about 50%.

MODULARIO LCA - 101

14

Mod. C.E. - 1-4-7

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**

N. **MI2002 A 001725**

Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

Roma, li 16 LUG. 2003

per IL DIRIGENTE

Dr.ssa Paola Giuliano

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO **MODULO A**

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione ZAMBON GROUP S.p.A.

Residenza VICENZA (VI) codice 00694502400

2) Denominazione

Residenza codice

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome PANOSSIAN Stefano cod. fiscale

denominazione studio di appartenenza ZAMBON GROUP S.p.A.

via Lillo del Duca n. 10 città BRESSO cap 20091 (prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via n. città cap (prov)

D. TITOLO classe proposta (sez/cl/scl) A61K gruppo/sottogruppo 31/19

Composizioni farmaceutiche ad attività antibiotica

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒ SE ISTANZA: DATA ☐☐/☐☐/☐☐ N° PROTOCOLLO

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome	cognome nome
1) RAMPOLDI Luca	3) FACCIN Sarah
2) PIRRONE Luca	4) GRASSANO Alessandro

F. PRIORITÀ

	nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R
1)				☐☐/☐☐/☐☐☐☐	☐
2)				☐☐/☐☐/☐☐☐☐	☐

SCIOGLIMENTO RISERVE — Data / N° Protocollo

☐☐/☐☐/☐☐/☐☐☐☐☐☐☐

☐☐/☐☐/☐☐/☐☐☐☐☐☐☐

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

	N. es.			
Doc. 1)	2	PROV	n. pag. 11	riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) ....
Doc. 2)	☐	PROV	n. tav. ☐	disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) ....
Doc. 3)	1	RIS		~~lettera d'incarico, procura o~~ riferimento procura generale ....
Doc. 4)	1	RIS		designazione inventore ....
Doc. 5)	☐	RIS		documenti di priorità con traduzione in italiano ....
Doc. 6)	☐	RIS		autorizzazione o atto di cessione ....
Doc. 7)	☐			nominativo completo del richiedente

SCIOGLIMENTO RISERVE — Data / N° Protocollo

☐☐/☐☐/☐☐/☐☐☐☐☐☐☐

☐☐/☐☐/☐☐/☐☐☐☐☐☐☐

☐☐/☐☐/☐☐/☐☐☐☐☐☐☐

☐☐/☐☐/☐☐/☐☐☐☐☐☐☐

confronta singole priorità

☐☐/☐☐/☐☐/☐☐☐☐☐☐☐

8) attestati di versamento, totale ~~lire~~ EURO CENTOOTTANTOTTO/51 obbligatorio

COMPILATO IL 31/07/2002 **FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)** Stefano Panossian

CONTINUA SI/NO SI N. iscriz. Albo 282 BM

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI

~~UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI~~ C.C.I.A.A. MILANO codice 15

VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MI2002A 001725 Reg. A.

L'anno ~~mille~~duemiladuemila UNO il giorno UNO, del mese di AGOSTO

il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda corredata di n. 01 ~~100~~ fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraripportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

timbro dell'ufficio

IL DEPOSITANTE Sabrina Cressi

L'UFFICIALE ROGANTE M. CORTONESI

AGGIUNTA MODULO A

FOGLIO AGGIUNTIVO n. 01 di totali 01 DOMANDA N. MI2002A 001725 REG. A

A. RICHIEDENTE (I)

N.G.

Denominazione
Residenza codice
Denominazione
Residenza codice
Denominazione
Residenza codice
Denominazione
Residenza codice
Denominazione
Residenza codice
Denominazione
Residenza codice

E. INVENTORI DESIGNATI

	cognome nome		cognome nome
05	GURRIERI Giovanni		

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R	SCIOGLIMENTO RISERVE Data	SCIOGLIMENTO RISERVE N° Protocollo

FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I)

Stefano Panossian
N. iscriz. Albo 282 BM

SPAZIO RISERVATO ALL'UFFICIO CENTRALE BREVETTI

PROSPETTO A

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2002A 001725 REG. A DATA DI DEPOSITO 01/08/2002

NUMERO BREVETTO DATA DI RILASCIO

D. TITOLO

Composizioni farmaceutiche ad attività antibiotica

L. RIASSUNTO

Viene descritto l'uso di certi sali e amminoacidi come stabilizzanti dell'antibiotico Fosfomicina Trometamolo e le composizioni farmaceutiche di antibiotici che li contengono.

M. DISEGNO

Composizioni farmaceutiche ad attività antibiotica

Descrizione

MI 2002A 001725

La presente invenzione riguarda l'uso di certi sali e amminoacidi come stabilizzanti dell'antibiotico Fosfomicina Trometamolo e le composizioni farmaceutiche che li contengono.

La Fosfomicina Trometamolo (d'ora in avanti FT) (Merck Index XIII Ed., n. 4277, pag. 755) è un noto antibiotico usato per il trattamento delle infezioni delle vie urinarie ed è la sostanza attiva, ad esempio, del farmaco denominato MONURIL®.

FT è un composto relativamente poco stabile perché presenta gruppi funzionali reattivi e può facilmente degradarsi per effetto della temperatura e dell'umidità.

Ciò rende difficile stoccare la materia prima, lavorarla e preparare le composizioni farmaceutiche (che oggi sono esclusivamente sotto forma di granulato idrosolubile) e conservare le confezioni pronte.

Per l'uso il granulato viene disciolto in acqua e bevuto. Anche l'acidità dello stomaco può causare significativi fenomeni di degradazione che, di fatto, diminuiscono la quantità di sostanza attiva disponibile all'assorbimento.

Abbiamo ora sorprendentemente trovato che alcune sostanze, quando usate in miscela con FT, sono in grado di stabilizzare l'antibiotico rendendolo più maneggevole per le operazioni di tecnica farmaceutica e rendendo stabile più a lungo le confezioni pronte.

Inoltre, la degradazione di FT al pH del succo gastrico risulta diminuita quando FT è associata a dette sostanze.

Forma pertanto oggetto della presente invenzione l'uso di una sostanza scelta tra:

- sodio o potassio citrato tribasico
- sodio o potassio citrato monoacido
- sodio o potassio fosfato tribasico
- sodio o potassio fosfato monoacido
- sodio o potassio carbonato
- sodio o potassio bicarbonato
- sodio o potassio tartrato
- arginina
- lisina

o loro miscele,

per stabilizzare la Fosfomicina Trometamolo.

Costituiscono un secondo oggetto dell'invenzione le composizioni farmaceutiche che contengono Fosfomicina Trometamolo, un composto scelto tra:

- sodio o potassio citrato tribasico
- sodio o potassio citrato monoacido
- sodio o potassio fosfato tribasico
- sodio o potassio fosfato monoacido
- sodio o potassio carbonato
- sodio o potassio bicarbonato
- sodio o potassio tartrato
- arginina
- lisina

o loro miscele,

ed adatti eccipienti d'uso farmaceutico.

D'ora in avanti, le sostanze il cui uso è oggetto dell'invenzione verranno collettivamente indicate come "stabilizzanti", intendendo con tale termine anche le miscele di due o più sostanze.

La dose di stabilizzante da usare è compresa tra il 10% ed il 100% in moli rispetto a FT, preferibilmente tra il 30% ed il 70% e ancor più preferibilmente attorno al 50%.

Tra gli stabilizzanti sopra riportati, i preferiti risultano ad oggi essere il sodio citrato tribasico, il sodio o potassio carbonato o bicarbonato e l'arginina

Con FT e lo stabilizzante vengono preparate le composizioni farmaceutiche oggetto dell'invenzione mediante l'aggiunta di eccipienti d'uso farmaceutico.

La forma farmaceutica di FT ad oggi preferita è quella dei granuli idrosolubili in quanto, data la relativamente alta quantità di FT da somministrare secondo la corrente posologia (5,631 g), la soluzione ottenuta dalla dissoluzione dei granuli in acqua è quella che si è dimostrata più idonea e ben accettata dai pazienti.

Con le nuove composizioni dell'invenzione è possibile ottenere formulati in granuli ma è anche possibile preparare composizioni idrosolubili ottenibili per semplice miscelazione di FT, dello stabilizzante e degli altri eventuali eccipienti.

Adatti eccipienti per la preparazione delle composizioni idrosolubili contenenti FT ed uno stabilizzante sono ad esempio dolcificanti sia naturali che artificiali oppure aromi.

Anche se è possibile aggiungere altri eccipienti, utili ad esempio per il processo di granulazione, il loro uso non sembra essere necessario.

La preparazione delle composizioni dell'invenzione può essere convenientemente eseguita in diversi modi.

Si può, ad esempio, preparare un granulato semi lavorato di FT al quale vengono miscelati successivamente lo stabilizzante, gli aromi e i dolcificanti ed infine il tutto viene ripartito in bustine.

In alternativa si possono miscelare direttamente insieme tutti i componenti della formulazione.

Con lo scopo di meglio illustrare la presente invenzione vengono ora forniti i seguenti esempi.

Esempio 1

La stabilizzazione di FT da parte degli stabilizzanti prescelti è stata valutata sperimentalmente con la tecnica DSC.

Una miscela meccanica di FT (0,02 moli) con ciascuno degli stabilizzanti (0,01 moli) è stata addizionata di 50 µl di acqua (0,05% in peso).

La tecnica DSC usata per ciascuna miscela (scansione 10°C/min.) permette di misurare il calore di reazione che si sviluppa dopo il picco di fusione di FT, dovuto alla reazione di degradazione.

Un minor sviluppo di calore, a parità di quantità di FT, è indice di una maggiore stabilizzazione.

Abbiamo ottenuto i seguenti valori:

FT (sostanza singola)	= 271,03±16,73 (J/g)
FT + sodio citrato tribasico (diidrato)	= 119,19± 7,47 (J/g)
FT+sodio bicarbonato	= 143,32± 4,92 (J/g)
FT+sodio carbonato	= 115,84± 9,89 (J/g)
FT+arginina	= 175,25± 9,41 (J/g)

I dati ottenuti mostrano come FT risulti effettivamente stabilizzata con l'aggiunta

delle sostanze sopra indicate. Il calore di reazione della degradazione, a parità di quantità di FT, si abbassa in percentuali comprese tra 35 e 70% circa.

Esempio 2

La stabilizzazione di FT in succo gastrico simulato è stata valutata riproducendo le condizioni d'uso del paziente: 5,631 g di FT sono stati addizionati di 0.01 moli dello stabilizzante prescelto e dissolti in 180 ml di acqua.

La soluzione è stata versata in 100 ml di succo gastrico simulato (pH 1) e la degradazione è stata misurata come percentuale di recupero del principio attivo nel tempo.

Già dopo 30 minuti il recupero di FT senza stabilizzante è dell'82% mentre con lo stabilizzante il recupero è del 90%.

Esempio 3

Le seguenti composizioni farmaceutiche sono state preparate per semplice miscelazione dei componenti.

Composizione 1

Fosfomicina Trometamolo	5,631 g
Sodio citrato diidrato	1,125 g
Aspartame	0,100 g
Aroma mandarino	0,100 g
Aroma arancio	0,100 g

Composizione 2

Fosfomicina Trometamolo	5,631 g
Sodio citrato diidrato	0,500 g
Sodio bicarbonato	0,840 g

Aspartame	0,100 g
Aroma mandarino	0,100 g
Aroma arancio	0,100 g

Composizione 3

Fosfomicina Trometamolo	5,631 g
Sodio bicarbonato	1,127 g
Sodio carbonato	0,200 g
Saccarosio	2,000 g
Aroma mandarino	0,100 g
Aroma limone	0,100 g

Composizione 4

Fosfomicina Trometamolo	5,631 g
Sodio citrato diidrato	0,734 g
Sodio citrato monoacido	0,987 g
Fruttosio	2,500 g
Aroma mandarino	0,100 g
Aroma limone	0,100 g

Composizione 5

Fosfomicina Trometamolo	5,631 g
L-arginina	1,470 g
Saccarina sodica	0,010 g
Saccarosio	2,100 g
Aroma mandarino	0,100 g
Aroma arancio	0,100 g

Composizione 6

Fosfomicina Trometamolo	5,631 g
L-arginina	0,500 g
Lisina	0,100 g
Aspartame	0,100 g
Aroma mandarino	0,100 g
Aroma arancio	0,070 g

Composizione 7

Fosfomicina Trometamolo	5,631 g
Sodio citrato diidrato	0,500 g
Sodio carbonato	0,500 g
Aspartame	0,100 g
Aroma mandarino	0,070 g
Aroma arancio	0,070 g

Composizione 8

Fosfomicina Trometamolo	5,631 g
Sodio citrato diidrato	1,000 g
L-arginina	0,050 g
Aspartame	0,070 g
Aroma arancio	0,150 g
Aroma limone	0,030 g

Composizione 9

Fosfomicina Trometamolo	5,631 g
Sodio citrato diidrato	1,800 g

Saccarina sodica	0,040 g
Saccarosio	1,500 g
Aroma mandarino	0,100 g
Aroma limone	0,100 g

Composizione 10

Fosfomicina Trometamolo	5,631 g
Sodio citrato diidrato	1,125 g
Sorbitolo	1,000 g
Aspartame	0,070 g
Aroma mandarino	0,100 g
Aroma arancio	0,100 g

Rivendicazioni

1. Uso di una sostanza scelta tra:

- sodio o potassio citrato tribasico
- sodio o potassio citrato monoacido
- sodio o potassio fosfato tribasico
- sodio o potassio fosfato monoacido
- sodio o potassio carbonato
- sodio o potassio bicarbonato
- sodio o potassio tartrato
- arginina
- lisina

o loro miscele,

per stabilizzare la Fosfomicina Trometamolo.

2. Uso come stabilizzante di un composto della rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che il composto è scelto tra sodio citrato tribasico, sodio carbonato o arginina.
3. Uso come stabilizzante di un composto della rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che il composto viene impiegato in un rapporto molare con la FT compreso tra 10% e 100%, preferibilmente tra 30% e 70% e ancor più preferibilmente attorno al 50%.
4. Composizioni farmaceutiche che contengono Fosfomicina Trometamolo, un composto scelto tra:
   - sodio o potassio citrato tribasico
   - sodio o potassio citrato monoacido

- sodio o potassio fosfato tribasico
- sodio o potassio fosfato monoacido
- sodio o potassio carbonato
- sodio o potassio bicarbonato
- sodio o potassio tartrato
- arginina
- lisina

o loro miscele,

ed adatti eccipienti d'uso farmaceutico.

5. Una composizione secondo la rivendicazione 4, sotto forma di granulato idrosolubile.
6. Una composizione secondo la rivendicazione 5 in cui la quantità di FT contenuta per singola dose è di 5,631 g.
7. Una composizione secondo la rivendicazione 1 in cui la sostanza ad attività stabilizzante è scelta tra sodio citrato tribasico, sodio carbonato e arginina.
8. Una composizione secondo la rivendicazione 1 in cui la sostanza ad attività stabilizzante viene impiegata in rapporto molare rispetto alla FT compreso tra 10% e 100%, preferibilmente tra 30% e 70% ed ancor più preferibilmente attorno al 50%.

Stefano Panossian
N. iscriz. Albo 282 BM